

JP58164546A

Publication Title:

PRODUCTION OF DL-BENZYL MANDELATE

Abstract:

Abstract of JP 58164546

(A) PURPOSE: The reaction between a water-soluble dl-mandelate salt and benzyl chloride is carried out in water as a reaction medium in the presence of a quaternary salt type cationic surfactant to give the titled compound used as a urethra antiseptic. CONSTITUTION: The reaction between a water-soluble dl-mandelate salt of formula I and benzyl chloride of formula II is carried out in an aqueous medium in the presence of a quaternary cation surfactant of formula III (R^1 and R^2 are alkyl, aryl; Z is N, P; M is alkali metal such as a quaternary ammonium salt at 70-110 deg.C for 4-15hr to give the objective compound of formula IV.; EFFECT: Since water is used as a reaction medium, the inorganic salt formed as a by-product dissolves away in water, it is in no need of recrystallization or solvent extraction for removal of the inorganic salt, further permits the use of dl-mandelic acid containing inorganic acid as a starting material.

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

⑪ 公開特許公報 (A)

昭58—164546

⑫ Int. Cl.³
C 07 C 69/732
67/10
B 01 J 31/02

識別記号

庁内整理番号
6556—4H
6556—4H
7059—4G

⑬ 公開 昭和58年(1983)9月29日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ d l—マンデル酸ベンジルエステルの製造法

吹田市古江台3丁目5番D13—104号

⑮ 特 願 昭57—48648
⑯ 出 願 昭57(1982)3月25日
⑰ 発 明 者 江原徹郎

⑱ 出 願 人 三喜興産有限会社
堺市日置荘西町九六九番地
⑲ 代 理 人 弁理士 石間壬生弥

明 細 書

1. 発明の名称

d l—マンデル酸ベンジルエステルの製造法

2. 特許請求の範囲

1) 第四級塩基陽イオン表面活性剤の存在下に、水を反応媒体として、水溶性 d l—マンデル酸塩と塩化ベンジルを反応させることを特徴とする d l—マンデル酸ベンジルエステルの製造法

2) 水溶性 d l—マンデル酸塩は、d l—マンデル酸ナトリウム、d l—マンデル酸アンモニウムまたは d l—マンデル酸カリウムから選ばれた 1 種以上のものである特許請求の範囲 1) 記載の製造法

3) 第四級塩基陽イオン表面活性剤は、第四級アンモニウム塩基陽イオン表面活性剤、第四級ホスホニウム塩基陽イオン表面活性剤または第四級ビリジニウム塩基陽イオン表面活性剤から選ばれた 1 種以上のものである特許請求の範囲 1) 記載の製造法

4) 水溶性 d l—マンデル酸塩は d l—マンデル酸

ナトリウム、d l—マンデル酸アンモニウムまたは d l—マンデル酸カリウムから選ばれた 1 種以上のものであり、第四級塩基陽イオン表面活性剤は、第四級アンモニウム塩基陽イオン表面活性剤、第四級ホスホニウム塩基陽イオン表面活性剤または第四級ビリジニウム塩基陽イオン表面活性剤から選ばれた 1 種以上のものである特許請求の範囲 1) 記載の製造法

1) 記載の製造法

3. 発明の詳細を説明

本発明は新たな d l—マンデル酸ベンジルエステルの製造法に関する。

d l—マンデル酸ベンジルエステルは、融点 93℃を示す白色の固体で医薬(尿道殺菌剤)、または医薬中間体として有用な物質である。

この物質は、1923年に d l—マンデル酸ナトリウムと塩化ベンジルを反応させる方法により初めて合成されたが、この方法によれば両原料が反応し難く、その上、原料塩化ベンジルが分解して生ずる塩酸のために、折角生成した該エステルが黄

分解してその合成収率を低下させる欠点があった。

そのため、1954年以降、*dl*-マンデル酸とベンジルアルコールを反応させて合成する方法が開発され、今日ではこの方法が該エステル合成法の主流を示すに至っている。しかしこの方法の出発原料であるベンジルアルコールは、一般に前記法の出発原料である塩化ベンジルから製造されるので、塩化ベンジルの4〜5倍という高価物である。したがってこの方法も原料費の面から優れた該エステルの製造法とはなり得なかつた。

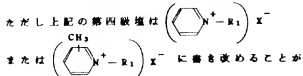
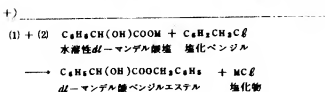
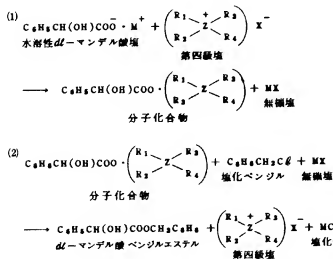
その他、文献的には、*dl*-マンデル酸バリウム塩とベンジルスルホン酸とを反応させて該エステルを製造する方法も存在するが、原料たるベンジルスルホン酸が得難く高価な上に、該エステルの分解が誘発されめいという欠点があるので実用的な方法であるとは言いがたい。

それで、^{第4}無機塩を用いて、効率よく*dl*-マンデル酸ベンジルエステルを製造する方法の出現が要望されるのである。

本発明は、上記の要望に応えるべく為されたも

のであつて陽イオン表面活性剤（特に第4級塩類のもの）の存在下で、水を媒体として塩化ベンジルと水溶性の*dl*-マンデル酸塩を反応させる方法である。この反応において、本発明者は第4級塩類陽イオン表面活性剤を触媒として作用するものと考えた。

すなわち、下式に示すように、先づ第(1)段階で、第4級塩類陽イオン表面活性剤は、水中で*dl*-マンデル酸根（陰イオン）と電気的に結合して分子化合物を作る。この分子化合物は親油性であるために、親油性の塩化ベンジルと均一に混じり合い、この状態で第(2)段階として、塩化ベンジルと*dl*-マンデル酸とが反応して、*dl*-マンデル酸ベンジルエステルを作るので、第4級塩は分子化合物から離脱し、他の*dl*-マンデル酸根と再び水中で電気的に結合して第(1)段階に移行する。このようにして、上述の挙動が何度も繰り返されることによつて、*dl*-マンデル酸ベンジルエステルが次第に生成されてゆくのであろう、と考えた。



できる。

ここに、Z：窒素原子またはリン原子

R₁, R₂, R₃, R₄：アルキル、アルファキル、シクロアルキル、またはアリール基

M：アルカリ金属またはアモニウム基

X：ハロゲンまたは酸根を抜くものとする。

本発明は本発明者の考察した上述の仮説的思考に誤りのないことが後述の多くの実験によつて証明された。

このような本発明の方法は、従来法に比べて次の利点をもっている。すなわち、従来の方で製造する際には、該エステル中に混入してくる無機塩を除去するために、再結晶や溶媒抽出などの多大な努力を必要とするが、本発明製造法によれば、反応媒体として水を用いているので、発生する無機塩はこの水の中に溶け去り、該無機塩除去のための再結晶や溶媒抽出工程が省略され得るし、また無機塩を含有する*dl*-マンデル酸さえも、出

発原料として用い得ると言う大きな利点をもっている。

本発明に使用される水溶性 *dl*-マンデル酸塩としては、*dl*-マンデル酸ナトリウム、*dl*-マンデル酸カリウムまたは *dl*-マンデル酸アンモニウムなどが挙げられる。これらの塩は、水中に溶解している *dl*-マンデル酸に、苛性アルカリ（または炭酸アルカリ）かアンモニアを作用させて *dl*-マンデル酸塩の水溶液とすることによつて容易に作ることができ、それをその水溶液のまま本発明方法に用い得る。勿論、固体の上記塩を水溶液の形にして用いることもできる。なお、水溶性でありさえすれば、上記以外の *dl*-マンデル酸塩を使用しても差しつかえない。

本発明に係る陽イオン表面活性剤は、第四級塩型の陽イオン表面活性剤である。さらに詳しく述べるならば、前述の反応式に示された第四級アンモニウム塩類、第四級ホスホニウム塩類または第四級ビリジニウム塩類の陽イオン表面活性剤などが使い得る。たとえばステアリルトリメチルア

ンモニウムクロライド、ジステアリルジメチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムクロライド、ペンジルトリエチルアンモニウムクロライド、ペンジルトリブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムブロマイド、トリオクチルメチルアンモニウムクロライド、テトラブチルホスホニウムブロマイド、テトラブチルホスホニウムクロライド、ペンジルトリブチルホスホニウムクロライド、*N*-ラウリルビリジニウムクロライド、*N*-ラウリルピコリニウムクロライド、または *N*-ベンジルピコリニウムクロライドなどが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、第四級塩型の陽イオン表面活性剤であれば広範囲に使用することができる。

陽イオン表面活性剤の使用量は触媒量の使用でよい。一般にはマンデル酸塩 1 モル当り 0.08 ~ 0.005 モルを用いる。

反応媒体としての水の使用量は、原料中に含まれるマンデル酸の換算量値に対し、100 ~ 250 量の量が適当とされる。

塩化ベンジルの使用量は、理論的には水溶性 *dl*-マンデル酸塩と等モル比の反応であるが、実際上は加水分解を受け易いので、水溶性 *dl*-マンデル酸塩よりやや或少なく使用することが望ましい。該酸塩 1 モル当り、塩化ベンジル約 0.8 ~ 0.9 モルの使用が適当とされる。

なお、反応温度は 70 ~ 110℃ 程度、反応時間は 4 ~ 15 時間が必要とされる。

以下に実施例および比較例を挙げて、具体的に説明するが、本発明はその要旨にもとらぬ限り、下記の実施例に限られるものではない。

実施例 1.

水 80 ml 中に、*dl*-マンデル酸 46.7g (0.307 モル)、および苛性ソーダ水溶液 (73.9 vol % 品) 16.6 ml を加え、均一な溶液にした後、テトラブチルアンモニウムブロマイド 7.4 g (0.023 モル) と塩化ベンジル 35 g (0.276 モル) とをこ

れに加え、約 100℃ で 10 時間保温攪拌する。その後得られた反応液を静置して、水不溶性部分 84.5g を分液し、これをメタノール 40 ml に 60℃ で溶解させた後、約 20℃ に冷却する。そうすると、白色の結晶沈澱を生ずるので、これをろ過し、乾燥させて、融点 93℃ の *dl*-マンデル酸ベンジルエステル 49g (収率 73.2 % / 理論値) を得た。

また、反応液を静置したときに生ずる水溶性部分を 1 夜常温で放置すると、*dl*-マンデル酸の酸性ナトリウム塩 (乾燥換算値 3g) が析出するので、これを単離し得る。

実施例 2.

苛性ソーダ水溶液 (73.9 vol % 品) 16.6 ml の代りに、苛性カリ 17.2g を用い、実施例 1 に示した処法をおこなうと、*dl*-マンデル酸ベンジルエステル 50.2g (収率 75.0 % / 理論値) を得る。

実施例 3.

マンデル酸ニトリルを塩酸で加水分解して得た溶液 110g (*dl*-マンデル酸 46.7g、塩化アンモ

ニウム 16.1g および塩酸若干を含む水溶液)を、濃アンモニア水で PH7.0 となる迄中和した後、これにテトラブチルアンモニウムブロマイド 7.4g と塩化ベンジル 35g とを加え、90～95℃で9時間保温攪拌する。

その後、得られた反応液に実施例1の処法を施し、分液およびメタノール処理を行えば、*dl*-マンデル酸ベンジルエステル 46.8g (収率 69.9% / 理論値)を得る。

実施例 4～18

テトラブチルアンモニウムブロマイド 7.4g の代りに、下表記載の陽イオン表面活性剤を、酸液所載の量だけ用い、実施例1に示された処法をおこなうと、*dl*-マンデル酸ベンジルエステルが、表示の通り得られた。

実施例 番号	使用された表面活性剤		得られた <i>dl</i> -マンデル酸ベンジルエステル		
	名 称	使用量(g)	得量(g)	収率 / 理論値(%)	
4	テトラメチルアンモニウムクロライド	1.3	43.4	64.9	
5	ベンジルトリメチルアンモニウムクロライド	2.2	40.1	59.9	
6	ベンジルトリブチルアンモニウムクロライド	3.6	38.9	58.1	
7	テトラブチルアンモニウムハイドロジェンサルフェイト	3.9	40.1	59.9	
8	トリオクチルメチルアンモニウムクロライド	4.7	41.2	61.6	
9	テトラブチルホスホニウムブロマイド	3.9	38.9	58.1	
10	テトラブチルホスホニウムクロライド	3.4	35.6	53.2	
11	ベンジルトリフェニルホスホニウムクロライド	4.7	38.9	58.1	
12	ラウリルトリメチルアンモニウムクロライド	3.1	40.1	59.9	
13	ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド	4.0	41.2	61.6	
14	ジステアリルジメチルアンモニウムクロライド	4.0	41.2	59.9	
15	ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド	2.6	46.8	69.9	
16	N-ラウリルピリニウムクロライド	3.4	35.6	53.2	
17	N-ラウリルピコリニウムクロライド	3.5	38.9	58.1	
18	N-ベンジルピコリニウムクロライド	2.3	40.1	59.9	

比較例 1.

第四級塩型陽イオン表面活性剤を全く使用することなく実施例1の処法をおこなったところ、*dl*-マンデル酸ベンジルエステル 3.3g (収率 5% / 理論値)を得た。

比較例 2.

dl-マンデル酸ソーダ 53.5g (0.307 モル) と塩化ベンジル 35g (0.276 モル) とを混合し、約 179℃で10時間加熱攪拌した後、未反応の塩化ベンジルを溜去し、こゝに得られた残渣にメタノール 80ml を加え、60℃でメタノール可溶性成分を抽出した。得られた抽出液からメタノールを溜去すると *dl*-マンデル酸ベンジルエステル 6.7g (収率 10% / 理論値) が得られた。

前述の説明ならびに実施例から判るように、本発明は、第四級塩型陽イオン表面活性剤を反応の触媒とし、水を反応の媒体として、水溶性マンデル酸塩と塩化ベンジルとを原料とした *dl*-マンデル酸ベンジルエステルの新法を製造法であつて、従来の該エステル製造方法に比べ、その操作が簡

単であるにもかかわらず、経済的な製造法であるといふことができる。

出 願 人 三 喜 興 産 有 限 公 社
代 理 人 弁 理 士 石 関 壬 生 弥